

УДК: 616.12-008.331.1-07

## ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Ткаченко О.В., асп.**

*Запорожская медицинская академия последипломного образования*

### ВВЕДЕНИЕ

У больных ГБ в результате изменений интра- и экстракардиальных условий гемодинамики, сложных нейрогуморальных, электролитных и других биохимических сдвигов создаются особые условия для работы сердца, которые в той или иной мере сказываются на сократительной функции миокарда [1,2,3,4]. Потеря части функционирующего миокарда вследствие хронической перегрузки сердца объемом или давлением при ГБ сопровождается изменением структуры и геометрии камер сердца, которые называются «ремоделированием сердца» [5]. Процесс ремоделирования, являясь предшественником клинических проявлений сердечной недостаточности, может самостоятельно усугублять дисфункцию левого желудочка, негативно влияя на качество жизни пациентов [6]. Изучению механизмов возникновения и развития ГБ в настоящее время уделяется пристальное внимание. Важное значение имеет нарушение окислительно-антиокислительного баланса при ГБ [7,8,9,10]. «Окислительный стресс» - состояние, при котором количество свободных радикалов кислорода, включая молекулярный кислород и его производные, значительно превышает активность эндогенных антиоксидантных механизмов и приводит к окислению биологических макромолекул – ДНК, белков, углеводов и липидов. В проведенных нами ранее исследованиях установлено наличие окислительного стресса у больных ГБ [11,12]. Однако мало изучена роль свободнорадикального метаболизма в возникновении и прогрессировании ремоделирования миокарда у больных ГБ.

### ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Целью нашего исследования явилось изучение влияния окислительного стресса на процесс ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных ГБ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 150 больных (80 мужчин и 70 женщин) ГБ I-II стадий с артериальной гипертензией (АГ) I-III степеней (ВОЗ, МОГ, 1999г.) без клинически значимой сопутствующей патологии, составивших основную группу. Средний возраст больных составил  $46,35 \pm 0,67$  года. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой, не имеющих факторов риска и клинико-лабораторных признаков сердечно – сосудистой патологии. Измерение артериального давления (АД) проводилось по методу Короткова на плечевой артерии трехкратно, после чего фиксировались средние значения систолического и диастолического артериального давления.

Для изучения свободнорадикального метаболизма использовали хемилюминесцентный метод, который позволяет непосредственно регистрировать цепные реакции в биологических макромолекулах, инициированные их взаимодействием со свободными радикалами по энергии образующихся фотонов. Регистрировали спонтанную хемилюминесцентную активность сыворотки крови (СХЛ). В качестве показателя, характеризующего свободнорадикальные процессы, находили отношение длины кривой графической записи напряжения фотокатода к ее метрической длине. Общую антиокислительную активность (АО) крови изучали по гашению сывороткой крови свободных радикалов, генерируемых при окислении рибофлавина гидроксилрадикалами, образующимися в реакции Фентона в модельной системе.

Исследование ремоделирования миокарда ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики проводили методом эхокардиографии на аппарате «Sim 5000 plus» (Италия). Конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы ЛЖ рассчитывали по формуле L.Teihholz. О состоянии глобальной сократимости ЛЖ судили по величинам фракции выброса (ФВ) и скорости укорочения циркулярных волокон миокарда ( $V_{cf}$ ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле L.Teihholz. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ/ПТ, где ПТ – площадь тела. За критерий гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) принималась величина ММЛЖ  $> 150.0$  г, ИММЛЖ  $> 80$  г/м<sup>2</sup> [13]. На основании данных эхокардиографии определяли показатели: ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Структурные показатели миокарда левого желудочка были рассмотрены соответственно классификации A. Ganaou [14], которая выделяет 4 основные геометрические модели левого желудочка в зависимости от ИММЛЖ и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС). Больные были разделены на следующие группы:

1 Пациенты с нормальной геометрией левого желудочка (НГ) – 45 человек, у которых ИММЛЖ был меньше 80 г/м<sup>2</sup> и ОТС  $< 0,45$ ; 2 Пациенты с концентрическим ремоделированием (КР) – 5 человек, у которых ИММЛЖ также не был увеличен, но ОТС  $\geq 0,45$ ; 3 Пациенты с концентрической гипертрофией ЛЖ (КГ) – 34 человека с ИММЛЖ, превышающей нормальные показатели, и ОТС  $\geq 0,45$ ; 4 Пациенты с эксцентрической гипертрофией ЛЖ (ЭГ) при увеличенном ИММЛЖ и ОТС  $< 0,45$  – 66 человек.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы «Excel 7.0». Для проверки достоверности различий между средними показателями использовали Т-тест Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования уровня свободнорадикального метаболизма сыворотки крови при ГБ показал, что концентрация свободных радикалов при АГ I-III степеней достоверно превышала таковую в контроле ( $P < 0,001$ ). С повышением степеней артериального давления прослеживались прогрессивное нарастание уровня свободнорадикальных процессов и снижение антиокислительной активности сыворотки крови ( $P < 0,001$ ).

Однако до настоящего времени остается невыясненной взаимосвязь между оксидативным стрессом и выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка в зависимости от изменения его геометрии. В связи с этим нами был проведен анализ данных процессов в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка. Как видно из представленных в таблице 1 данных, достоверное повышение СХЛ сыворотки крови по сравнению с показателем контрольной группы отмечается при всех типах геометрии ЛЖ, включая НГЛЖ. Наиболее высокие показатели СХЛ сыворотки крови относительно контроля отмечались в группе больных с КГЛЖ (в 2,8 раза) и ЭГЛЖ (в 2,5 раза), и в меньшей мере данные изменения отмечались в группах с КРЛЖ (в 2,2 раза) и НГЛЖ (в 1,9 раза), ( $p < 0,001$ ). АО сыворотки крови была максимально снижена у пациентов с КГЛЖ (на 65,96%) и ЭГЛЖ (на 56,39%) ( $p < 0,001$ ). В группах обследованных с НГЛЖ и КРЛЖ отмечалось снижение АО на 39,09% и на 45,58% ( $p < 0,001$ ).

*Таблица 1 - Особенности свободнорадикальных процессов в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью*

Группа обследованных	СХЛ	АО
Здоровые лица (n=30)	1,41±0,01	68,10±0,79
Нормальная геометрия ЛЖ (n=45)	2,71±0,08*	41,48±1,5*
Концентрическая гипертрофия ЛЖ (n=34)	3,96±0,14*	23,18±1,5*
Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n=5)	3,19±0,11*	37,06±2,72*

Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (n=66)	3,52±0,11*	29,7±1,48*
Примечание. *- достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,001)		

При изучении параметров системной гемодинамики (табл. 2) у больных ГБ в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка наиболее высокие показатели среднего гемодинамического артериального давления (АДср), по сравнению с контрольной группой, были выявлены в группе пациентов с КГЛЖ (59,59%), ЭГЛЖ (49,44%), а также с КРЛЖ (44,43%) (p<0,001). В меньшей мере АДср было повышено у больных с НГЛЖ (33,6%) (p<0,001). Таким образом, выявлена тенденция к прогрессированию ремоделирования по мере нарастания АД с НГЛЖ при минимальном уровне и развитием КГЛЖ при максимальных цифрах АД. Достоверная разница в показателях УО, УИ и СИ среди пациентов с различными типами ремоделирования левого желудочка была выявлена только при ЭГЛЖ (p<0,05). Максимальное повышение показателя ОПСС отмечалось в группе с КГЛЖ на 58,99% и с КРЛЖ– на 44,84%. В группах с НГЛЖ и ЭГЛЖ повышение данного показателя отмечено на 37,97% и 28,57% (p<0,001).

Таблица 2 - Особенности системной гемодинамики у больных гипертонической болезнью в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка

Группа	АДс, мм рт. ст.	АДд, мм рт. ст.	АДср мм рт. ст.	УО, мл	УИ, мл/м <sup>2</sup>	СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	ОПСС, дин/с/см <sup>-5</sup>
Здоровые лица (n=30)	117,83±0,89	69,17±0,59	85,39±0,45	74,1±1,54	39,9±1,05	2,81±0,1	1353,71±45,93
Нормальная геометрия ЛЖ (n=45)	158,22±1,84**	92,00±0,93**	114,08±1,04**	72,48±1,5	37,74±0,87	2,67±0,1	1867,76±60,68**
Концентрическая гипертрофия ЛЖ (n=34)	189,41±3,08**	109,71±1,86**	136,27±2,07**	72,87±1,45	36,81±0,67*	2,62±0,06	2152,23±65,47**
Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n=5)	168,00±3,39**	101,0±2,45**	123,33±2,17**	71,44±3,07	37,33±1,64	2,64±0,1	1960,69±64,63**
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (n=66)	177,36±2,37**	102,73±1,36**	127,61±1,57**	84,73±1,77**	42,92±0,91*	3,06±0,07*	1740,4±39,63**
Примечание. **- достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,001), *- (p<0,05)							

Сравнение величин КДО и КСО левого желудочка (табл. 3) при разных типах его ремоделирования показало, что КРЛЖ и НГЛЖ достоверно не отличаются от контроля, в

то время как все случаи гипертрофии левого желудочка протекают с нарастанием указанных объемов (КДО - на 12,53% и 25,31%, КСО – на 33,02% и 43,29% соответственно ( $p<0,001$ )). При КГЛЖ отмечается снижение ФВ на 12,33%, при ЭГЛЖ-на 9,86% ( $p<0,001$ ). Показатель Vcf был недостоверно снижен во всех четырех группах.

Таблица 3 - Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка

Группа обследованных	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	Vcf, окр/с	ММЛЖ, г	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	ОТС
Здоровые лица (n=30)	125,5±2,5	51,4±1,37	59,11±0,63	1,25±0,03	136,25±2,23	73,28±1,53	0,37±0,01
Нормальная геометрия ЛЖ (n=45)	127,46±2,65	54,91±1,82	57,09±0,79*	1,22±0,02	134,23±1,49	70,01±1,24	0,36±0,01
Концентрическая гипертрофия ЛЖ (n=34)	141,23±3,19**	68,37±2,12**	51,82±0,63**	1,19±0,02	228,95±6,89**	115,53±3,23**	0,51±0,01**
Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n=5)	129,62±3,62	58,18±1,68*	55,05±1,2*	1,24±0,04	148,37±4,15**	78,93±2,77*	0,46±0,01**
Экцентрическая гипертрофия ЛЖ (n=66)	157,26±2,21**	73,65±1,54**	53,28±0,63**	1,25±0,05	182,4±2,67**	92,48±1,52**	0,39±0,01*
Примечание. ** - достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы ( $p<0,001$ ), * - ( $p<0,05$ )							

У больных гипертонической болезнью происходит процесс адаптации сердца к новым, более тяжелым условиям работы, который проявляется компенсаторным увеличением ММЛЖ и ИММЛЖ (рис.1) в ответ на увеличение полости ЛЖ. Таким образом, процесс ремоделирования сердца охватывает не только массу миокарда, но и его геометрические параметры.

Максимальное увеличение показателей ММЛЖ и ИММЛЖ по сравнению с контролем наблюдалось в группе с КГЛЖ (на 68,04% и 57,66%) ( $p<0,001$ ). При ЭГЛЖ ММЛЖ была больше контроля на 33,87%, а ИММЛЖ – на 26,2% ( $p<0,001$ ), при КРЛЖ – соответственно на 8,9% и 7,71% ( $p<0,001$ ). Данные показатели достоверно не отличались от контрольных в группе больных с нормальной геометрией ЛЖ.

Показатель ОТС ЛЖ значительно повышен у пациентов с КГ и КРЛЖ, составив 0,51±0,01 и 0,46±0,01 соответственно. У лиц с НГЛЖ показатель ОТС достоверно не отличался от контрольной группы. При ЭГЛЖ показатель ОТС незначительно превышал контрольный, что связано с более значимым увеличением полости левого желудочка относительно толщины его стенок и характеризует развитие ЭГ.

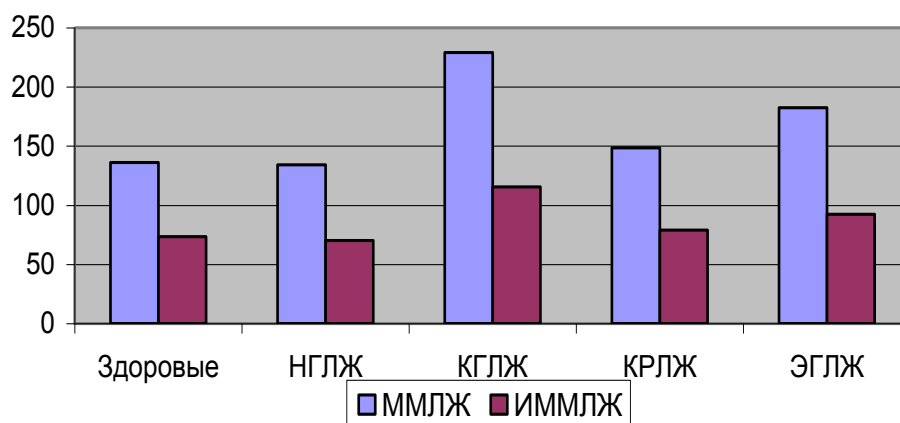


Рисунок 1 - Особенности изменения массы миокарда левого желудочка и ее индекса у больных гипертонической болезнью в зависимости от типа его ремоделирования

Таким образом, у больных ГБ отмечаются существенные изменения системной гемодинамики и структурно-функционального состояния миокарда, которые значительно различаются в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка. При анализе корреляционных взаимосвязей показателей свободнорадикальных процессов с данными гемодинамики в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка, как и ожидалось, наиболее тесные связи были обнаружены в группах с эксцентрической и концентрической гипертрофией левого желудочка. Высокая положительная корреляционная взаимосвязь показателей СХЛ и АДср обнаружена при всех типах ремоделирования, включая НГЛЖ ( $r=+0,38$ ;  $r$  при КР  $=+0,39$ , при КГ  $r=+0,52$ , при ЭГ  $r=+0,81$ ). Сильная позитивная взаимосвязь между СХЛ и КДО, КСО также отмечалась во всех группах, достигая максимального значения при КГ ( $r=+0,49$ ;  $r=+0,52$ ) и ЭГЛЖ ( $r=+0,49$ ;  $r=+0,53$ ). Существенное влияние на показатели ММЛЖ, ИММЛЖ имела СХЛ сыворотки крови при КГЛЖ ( $r=+0,47$ ;  $r=+0,45$ ) и ЭГ ( $r=+0,65$ ;  $r=+0,58$ ) в отличие от показателя ОПСС, который наиболее тесно связан с СХЛ при НГ ( $r=+0,46$ ) и КР ( $r=+0,38$ ). Показатель АО сыворотки крови имел наиболее значительные отрицательные корреляционные взаимосвязи в группах с КГ и ЭГЛЖ с АДср ( $r=-0,57$ ;  $r=-0,74$ ), КДО ( $r=-0,83$ ;  $r=-0,53$ ), КСО ( $r=-0,44$ ;  $r=-0,45$ ), ММЛЖ ( $r=-0,82$ ;  $r=-0,51$ ), ИММЛЖ ( $r=-0,94$ ;  $r=-0,45$ ).

Анализируя приведенные данные, следует отметить, что наиболее неблагоприятным в оксидативном плане является концентрический вариант гипертрофии левого желудочка, который имеет показатели наиболее высокой спонтанной хемилюминесцентной активности и низкой антиокислительной активности сыворотки крови. Развитие и прогрессирование ГБ у обследованных больных сопровождалось оксидативным стрессом, который проявлялся увеличением спонтанной хемилюминесцентной активности и снижением антиокислительной активности сыворотки крови, нарушением внутрисердечной и системной гемодинамики, проявляющемся в снижении сократительной способности миокарда и увеличении периферического сопротивления сосудов, а также развитии гипертрофии миокарда левого желудочка. Эти процессы обнаруживаются уже на самых ранних стадиях развития болезни, при артериальной гипертензии I степени и у пациентов с нормальной геометрией левого желудочка. Как показали наши исследования, дальнейшее развитие заболевания приводит к более глубоким нарушениям этих процессов, достигая максимума при концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка. Анализ корреляционной зависимости между свободнорадикальными процессами, с одной стороны, и структурно-функциональными характеристиками миокарда, с другой - свидетельствует о значении оксидативного стресса в ремоделировании миокарда уже на ранних этапах развития

гипертонической болезни. Выявление высокодостоверных тесных взаимосвязей между отдельными их звеньями может служить прогностически важным маркером ремоделирования левого желудочка у этой категории больных.

## ВЫВОДЫ

1 У больных ГБ определяются высокая оксидативная активность и снижение антиокислительной защиты сыворотки крови, уровень которых достоверно зависит от типа ремоделирования ЛЖ и степени АГ. Наибольшие изменения свободнорадикальных процессов обнаружены при концентрической гипертрофии и эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

2 Оксидативный стресс существенно влияет на изменения основных показателей внутрисердечной и системной гемодинамики. С увеличением степени изменения свободнорадикального метаболизма происходит достоверное увеличение показателей ММЛЖ, ИММЛЖ, КСО, КДО, ОПСС и снижение показателей ФВ,  $V_{cf}$ .

3 Достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями уровня окислительно-антиокислительного процесса и показателями внутрисердечной, системной гемодинамики в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ показывают патогенетическую роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании гипертрофии ЛЖ.

## SUMMARY

*Parameters of oxidative stress were studied in 150 patients with grade I-III essential hypertension in dependence from variant remodeling of left ventricular. The echocardiography and chemiluminescence's method were use. The oxidative stress and hemodynamic dysfunction are accompanied the development and progressing of hypertension. The chemiluminescence's activity was higher and the antioxidative activity was lower than in healthy people. These processes are reaching the maximum in patients with concentric and eccentric hypertrophy of left ventricular. A correlation analysis is showed significance of oxidative stress in remodeling of myocardium. Oxidative stress is a prognostic marker of a remodeling of left ventricular in patients with essential hypertension.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Громнацкий Н.И., Дюсьмикеева Н.Б. Влияние небиволола на ремоделирование сердца и сосудов и состояние гемодинамики у больных артериальной гипертензией // Кардиология. - 2002. - №10. - С. 27-30.
2. Мартынов А.И., Степура О.Б., Иванова С.В., Томаева Ф.Э., Гаджиев А.Н., Зверева Т.В. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. - 2001. - №7. - С. 67-70.
3. Поливода С.Н., Черепок А.А. Ремоделирование желудочков сердца и крупных сосудов у пациентов с гипертонической болезнью // Український кардіологічний журнал. - 2002. - №2. - С. 45-49.
4. Ена Л.М., Чаяло П.П., Приходько В.Ю., Кеденко М.И., Белая И.И. Длительное применение эналаприла и гидрохлортиазида у больных с артериальной гипертензией пожилого возраста: влияние на системную и интракардиальную гемодинамику, перекисное окисление липидов // Український кардіологічний журнал. - 2002. - №2. - С. 50-54.
5. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications // Circulation. - 1990. - Vol.81. - P.1161-1172.
6. Алексеева Л.А., Вахлаков А.Н., Сергеева Е.В. Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения у больных гипертонической болезнью при многолетнем наблюдении // Кардиология. - 2002. - №4. - С. 23-28.
7. Guillermo Zalba, Gorka San José, María U. Moreno. Oxidative Stress in Arterial Hypertension. Role of NAD(P)H oxidase // Hypertension. - 2001. - Vol.38, №5. - P. 1395.
8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. - 2000. - №7. - С. 48-61.
9. Ковалева О.Н., Шаповалова С.А. Особенности оксидантно-антиоксидантной системы при ГБ на разных стадиях формирования гипертензивного сердца // Украинский кардиологический журнал. - 1999. - №1. - С.25-28.
10. Визир А.Д., Башкина Н.Ф. Состояние свободнорадикального окисления у больных гипертонической болезнью 2-й стадии // Терапевтический архив. - 1995. - №12. - С.18-19.
11. Поливода С.Н., Курило О.В., Черепок А.А. Изменение уровня оксидативного стресса при гипертонической болезни // Лекарства-человеку. - 2002. - Т. XVII. - Т.1. - С. 293-296.
12. Курило О.В. Влияние кортизола на состояние свободнорадикальных процессов у больных гипертонической болезнью // Галицкий лікарський вісник. - 2003. - №1. - С. 56.
13. Сучасна діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію (методичні рекомендації) / О.Г. Купчинська, Ю.М. Сіренко, Є.П. Свіщенко – Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України. – Київ, 2002. – 23 с.
14. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometrics remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. -1992. –Vol.19. – P. 1550-1558.

*Поступила в редакцию 18 мая 2004г.*